

Akceptuję
HON

Katowice 10.12.2022

Recenzja

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. med. Konrada Kobrynia pt. „OCENA PROGRAMU POBIERANIA FRAGMENTU WĄTROBY OD ŻYWYCH DAWCÓW RODZINNYCH DO TRANSPLANTACJI U BIORCÓW PEDIATRYCZNYCH”

Przeszczepienie wątroby zostało uznanym sposobem leczenia chorych ze schyłkową niewydolnością wątroby po konferencji dotyczącej transplantacji tego narządu w Bethesdzie w 1983 r czyli 20 lat po wykonaniu pierwszego przeszczepu przez Thomasa Starzla w Szpitalu Uniwersytetu Colorado. Od tego czasu stosunkowo szybko wzrasta liczba wykonywanych transplantacji na świecie skutkując narastającą dysproporcją pomiędzy liczbą dostępnych narządów a liczbą oczekujących na przeszczep. Brak możliwości zapewnienia wykonania transplantacji w odpowiednim czasie stwarza ryzyko zgonu potencjalnych biorców wątroby oczekujących na przeszczep. Obecnie śmiertelność na liście oczekujących w USA sięga kilkunastu procent. Pobranie fragmentu wątroby od dawcy żywego daje alternatywę i szansę na wcześniejszy przeszczep lub w ogóle na przeszczep wątroby. Przeszczepianie fragmentów wątroby od żywych dawców jest najczęściej wykonywane w przypadku dzieci gdzie dawcą zwykle jest rodzic dziecka. Oddanie części wątroby potencjalnie wiąże się z ryzykiem utraty zdrowia dla dawcy. Korzyści wynikające z pozyskania bardzo dobrego graftu w celu ratowania zdrowia i życia biorcy jak również skrócenia okresu przechowywania do minimum znacznie przewyższają potencjalne ryzyko dla dawcy. Obecnie operacja pobrania fragmentu wątroby w renomowanych ośrodkach stanowi bardzo małe ryzyko wystąpienia istotnych powikłań pooperacyjnych u dawców szczególnie w przypadku pobierania segmentów bocznych.

Praca doktorska lekarza Konrada Kobrynia dotyczy ciągle aktualnego zagadnienia próby oceny stopnia bezpieczeństwa oraz poszukiwania najlepszej metody operacji pobierania fragmentu wątroby od dawców żywych a także oceny czynników ryzyka wystąpienia powikłań pooperacyjnych. Doktorant przeprowadził analizę jedyne w Polsce programu pobierania fragmentu wątroby od spokrewnionego dawcy żywego i przeszczepienia go u biorcy pediatrycznego.

Badanie oparto o retrospektywną analizę danych pozyskanych w ramach projektu badawczego pt. „Wypracowanie optymalnego modelu pobierania fragmentu wątroby od

dawcy rodzinnego” prowadzonego przez doktoranta w trybie podyplomowych stacjonarnych studiów doktoranckich na I Wydziale Lekarskim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Grupę badaną stanowił 372 dawców rodzinnych, którzy byli operowani w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 1999-2019. Doktorant podzielił w celach porównawczych grupę badaną w zależności od czasu jaki upłynął od początku programu na równoczesne okresy po 10 lat każdy. Charakterystyka obu grup nie wykazała istotnych różnic poza ich liczebnością 148 vs 224 oraz odsetków poszczególnych grup krwi. Wzrost liczby pobrań w drugim dziesięcioleciu przekłada się istotnie na skrócenie okresu hospitalizacji z 12 na 7 dni. Doktorant na podstawie analizy również wysnuł twierdzenie, że trudna procedura pobrania fragmentu wątroby wykonywana przez doświadczony zespół chirurgów jest bezpieczna. W znakomitej większości nie wpływa istotnie na pogorszenie funkcji wątroby a odsetek znacznego przejściowego upośledzenia funkcji wątroby wynosi jedynie 5%. Autor dokonał również analizy wpływu wybranych czynników charakterystyki dawców na wystąpienie dysfunkcji pozostałej części wątroby po braniu nie znajdując istnego związku poza wyjściowym stężeniem bilirubiny w surowicy krwi.

Omówienie rozprawy doktorskiej

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lekarza medycyny Konrada Kobrynia w postaci w postaci pliku PDF formatu A4 liczy 199 ponumerowanych stron. W tekście umieszczono 14 tabel i 22 zdjęcia i 38 wykresów oraz spis piśmiennictwa ułożonego według kolejności cytowanych prac obejmujący 167 pozycji. Praca ma układ typowy i składa się z 5 zasadniczych rozdziałów: wstępu, celu pracy, materiału i metodyki, wyników oraz dyskusji zakończonej 3 wnioskami. Przed wstępem umieszczono spis treści, spis używanych w tekście skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim a na końcu pracy umieszczono, spis: piśmiennictwa, zdjęć, wykresów, tabel, oraz załączniki w tym opinię komisji bioetycznej.

We wstępie liczącym 96 stron Doktorant w sposób obszerny szczegółowy omawia zagadnienia związane: historią pobierania fragmentów wątroby i ich rodzajów oraz sposobów przeprowadzania operacji. W dalszej części autor opisał wskazania do przeszczepu wątroby u dzieci, zasady kwalifikacji dawców żywych do przeszczepu w tym uwzględniając nowe zasady związane z epidemią COVID-19.

Autor omówił również bardzo dokładnie badania obrazowe oraz zasady i sposoby oceny wolumetrycznej wątroby w aspekcie pobrania fragmentu wątroby od dawcy żywego a także odmienności anatomiczne unaczynienia wątroby oraz dróg żółciowych niezwykle istotne w planowaniu operacji pobrania. W kolejnym fragmencie wstępu znajdujemy

szczegółowe dane literaturowe dotyczące powikłań występujących po operacjach pobrania fragmentów wątroby. Wstęp kończą podrozdziały opisujące bardzo szczegółowo etapy kwalifikacji dawców, technikę samej operacji bogato ilustrowaną oraz przebieg pooperacyjny. Tak wnikliwy wstęp świadczy o bardzo dobrej znajomości problematyki badania przygotowanego przez Doktoranta.

Duża liczba przeprowadzonych procedur pobrania fragmentów wątroby ośrodka autora w odniesieniu do statystyk europejskich w mojej opinii była wystarczającym impulsem do podjęcia przedstawionych badań.

Autor sformułował 3 szczegółowe cele pracy:

1. Analiza ewolucji operacji pobrania fragmentu wątroby od dawcy żywego
2. Analiza powikłań wczesnych u dawców rodzinnych
3. Identyfikacja optymalnego dawcy fragmentu wątroby

W rozdziale Materiał i Metody Autor szczegółowo omawia sposób pozyskania danych chorych włączonych do badania. Były to fragmenty dwóch projektów badawczych: „Wypracowanie optymalnego modelu pobierania fragmentu wątroby od dawcy rodzinnego” i „Ocena ogólnego stanu zdrowia żywych spokrewnionych dawców po pobraniu fragmentu wątroby do przeszczepienia rodzinnego u dzieci” realizowanych w przez Katedrę i Klinikę Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby WUM. Na koniec rozdziału podano informację o załączniku z autorskim dwustronicowym formularzem obserwacyjnym, który był wypełniany przez dawców.

Rozdział: wyniki sadystyczne i ich omówienie doktorant zaczyna od skrótowej informacji z jakich programów korzystał dokonując obliczeń statystycznych.

Badanie miało charakter retrospektywny i dotyczyło grupy 372 dawców fragmentu wątroby spokrewnionych z biorcą. W dalszej części autor podaje dokładną charakterystykę grupy chorych włączonych do badania dzieląc ją na 2 podgrupy czasowe trwania programu po 10 lat każda. Obie grupy właściwie nie różniły się pod względem zbadanych cech charakterystycznych. Doktorant stwierdził, że mediana wieku dla obu okresów była podobna i wyniosła 31 lat dla wszystkich dawców fragmentu wątroby. W obu podgrupach zdecydowanie więcej razy oddawały fragment wątroby matki niż ojcowie.

W dalszej części przedstawionych wyników autor wykazał istotne skrócenie czasu hospitalizacji dawców a także stosowanej u nich antybiotykoterapii w podgrupie drugiego dziesięciolecia.

W kolejnym fragmencie na podstawie zaawansowanych metod statystycznych przedstawił zachowanie się w kolejnych dobach pooperacyjnych stężeń i aktywności

wybranych parametrów funkcji wątroby oraz wykładnika stanu zapalnego białka c-reaktywnego w pierwszych dobach po operacji.

Kolejny prezentowany wynik to analiza poszukiwania wybranych czynników mających potencjalny wpływ na wystąpienie pooperacyjnej niewydolności pozostałej części wątroby u dawcy (PLD). Za punkt końcowy przyjęto kryteria 50-50 czyli spadek wskaźnika Quicka $<50\%$ i/lub wzrost stężenia bilirubiny $\geq 50 \mu\text{mol/l}$. Autor wykazał w wieloczynnikowej analizie istotny wpływ stężenia bilirubiny w surowicy krwi dawcy przed operacją pobrania na wystąpienie PLD. Rozdział kończą wyniki formularza obserwacyjnego wypełnianego przez dawców.

W dyskusji Doktorant porównuje uzyskane wyniki z wynikami prezentowanymi w piśmiennictwie przez innych autorów wykazując, że ośrodek autora jest jednym z liderów w skali europejskiej programów pobierania fragmentów wątroby od dawców żywych.

Pracę kończą trzy wnioski nie do końca oparte na uzyskanych wynikach. Trzeci wniosek dotyczący poszukiwania optymalnego dawcy nie jest konsekwencją przeprowadzonej analizy wystąpienia lub nie istotnych powikłań pooperacyjnych u dawców – czyli punktu końcowego przyjętego przez autora, a wysnuty jest na podstawie informacji zawartych w różnych publikacjach innych autorów.

W tekście cytowanych jest 167 pozycji piśmiennictwa, odpowiednio dobranego i aktualnego z uwzględnieniem rodzimych pozycji.

Praca napisana jest w sposób wystarczająco przejrzysty, poprawną polszczyzną. Dobrze zaprojektowane tabele i ryciny w ułatwiają zapoznanie się z uzyskanymi wynikami oraz ich interpretacją.

Uwagi recenzenta

Z obowiązku recenzenta pozwalam sobie na zwrócenie uwagi na pewne uwagi dotyczące przedstawionej do oceny pracy mogące się przydać w przygotowaniu przez Doktoranta publikacji:

Wstęp

Wstęp jest zbyt obszerny i w tej formie mógłby stanowić rozdział podręcznika z Transplantologii Klinicznej. Zawiera również błędy edytorskie i merytoryczne jak np. powtórzenie tego samego wykresu na str 24 i 25 z innymi podpisami, zamieszczenie na str 45 rysunku anomalii anatomicznych unaczynienia tętniczego wątroby z podpisem że są to odmienności dróg żółciowych, błędne informacje w zakresie odmienności anatomicznych unaczynienia tętniczego zamieszczone w tabeli 1, czy jako graniczne możliwe stłuszczenie

wątroby kwalifikowanej do pobrania jej fragmentu „przyjmuje się granicę 10% drobnokropelkowego stłuszczenia wątroby” (str28).

Material i Metody:

1. Brak informacji na temat zastosowanych testów statystycznych dla analizowanych zmiennych. Tylko informację o programie, który użyto do obliczeń zamieszczono w rozdziale dotyczącym wyników.

Wyniki:

1. Tabela 12 która ma przedstawiać dane dotyczące powikłań pooperacyjnych wg klasyfikacji Clavien-Dindo jest niepełna (skorygowaną recenzent otrzymał drogą korespondencyjną po rozmowie z doktorantem)

2. Zastosowana analiza wariancji ANOVA dla porównania wykładników czynności wątroby nie wskazuje jednoznacznie na wzrost lub spadek ich wartości zresztą pokazanych jedynie na wykresach, a jedynie na wystąpieniu istotnych różnic. Koniecznym dla pełnej analizy jest wykonanie testów post hoc dla porównania wyników dla poszczególnych przedziałów czasowych.

W całym tekście można spotkać również pewne błędy językowe – dla przykładu: Poniżej zostały opisane grupy zmienne str 116, Charakterystyczne jest dla tej fazy, że próbuje się nowych sposobów udoskonalających przebieg operacyjny (np. skrócenie czasu operacji, ograniczenie przetoczeń krwi) str 153, Analiza czynników deterministycznych związanych okresem po pobraniu str 123 a także Ilość pobrań zamiast liczba pobrań str. 120,121.

Powyższe uwagi nie ujmują wartości merytorycznej pracy a są jedynie wskazówką, którą można uwzględnić przygotowując manuskrypt do publikacji.

Reasumując rozprawę doktorską lek. Konrada Kobrynia jako całość oceniam pozytywnie i stwierdzam, że spełnia ona warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.) Przedkładam Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie wniosek o dopuszczenie ww. do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Robert Król

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej,
Naczyniowej i Transplantacyjnej
40-027 Katowice, ul. Francuska 20-24
tel. 32 255 50 52

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Chirurgii Ogólnej,
Naczyniowej i Transplantacyjnej
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
prof. dr hab. n. med. i n. o zdrowiu Robert Król